

Artigo de Revisão

Review Article

João Cláudio Barroso Pereira¹

Associação entre lúpus eritematoso sistémico e tuberculose – Revisão crítica*

Systemic lupus erythematosus association with tuberculosis – Critical review

Recebido para publicação/received for publication: 08.03.12

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.07.18

Resumo

Uma análise crítica sobre a associação lúpus eritematoso sistémico e tuberculose é proposta. É feita uma breve revisão sobre lúpus e sobre prováveis factores que desencadeiam a tuberculose nestes doentes, incluindo tópico sobre proteínas de choque térmico da família HSP 70KDa e HSP65KDa do *Mycobacterium tuberculosis* e receptores Toll TLR2, TLR4 e TLR9 que podem estar envolvidos na interacção entre antígeno do bacilo e tecido do hospedeiro causando indução autoimune no lúpus. Uma revisão de séries clínicas sobre o assunto é mostrada e ressalta as formas extrapulmonares como as mais comuns nestes casos. O autor conclui que diagnóstico precoce e tratamento apropriado são mandatórios em situações nas quais o LES está associado a TB, principalmente em áreas endémicas para esta doença.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 843-855

Palavras-chave: Associação LES-TB, revisão de séries clínicas, formas extrapulmonares e diagnóstico precoce.

Abstract

The author provides a critical analysis of systemic lupus erythematosus associated with tuberculosis. A brief review of the lupus-tuberculosis association is also given, and stresses that extra-pulmonary TB is the most usual form of TB in these cases. Other issues considered are the heat shock proteins of *Mycobacterium tuberculosis* HSP70KDa and HSP65KDa families and TLR2, TLR4, TLR9 that can be involved in interaction between bacilli antigen and host tissue causing autoimmune induction by lupus. The author concludes that early diagnosis and appropriate management are mandatory in SLE associated with TB, in areas where TB is endemic.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 843-855

Key-words: SLE-TB association, clinical series review, extrapulmonary forms, early diagnosis.

¹ Médico Tisiologista do Serviço de Atendimento Especializado da SMS-Belford Roxo, Médico do CRA-DIP do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp e do Programa de Controle da Tuberculose da SMS-Petrópolis – Rio de Janeiro, Brasil.

Administradora do Serviço de Atendimento Especializado, Belford Roxo, Rio de Janeiro: Sra. Althair de Araújo Silva
Director do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp, Petrópolis, Rio de Janeiro: Dr. Roberto Silveira

* Tema apresentado sob forma de caso clínico, através de *poster*, durante o XXII Congresso de Pneumologia e IV Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia, em Dezembro de 2006.

Siglas empregadas neste artigo

TB = tuberculose; MTB = *Mycobacterium tuberculosis*; LES = lúpus eritematoso sistêmico; HSP = *heat shock proteins*; TLR = receptores Toll; BK = bacilo de Koch.

Abbreviations used in this article

TB = tuberculosis; MTB = *Mycobacterium tuberculosis*; SLE = Systemic lupus erythematosus; HSP = Heat shock proteins; TLR = Toll-like receptors; BK = Koch's bacillus.

Associação entre lúpus eritematoso sistêmico e tuberculose

As collagenoses são um conjunto de doenças crônicas inflamatórias que acometem o tecido conjuntivo, devido a um mecanismo autoimune ou produção de autoanticorpos^{1,2}. Em virtude do carácter autoimune das collagenoses, e como consequência do tratamento, muitas infecções oportunistas podem ocorrer, inclusive as causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Terao I, *et cols.* descobriram 10 casos de tuberculose forma pulmonar entre 962 casos de collagenoses, tendo estes ocorrido, provavelmente, relacionados com maior imunocomprometimento dos doentes³.

Rovensky J *et al.* estudaram 388 doentes acompanhados entre 1953 e 1994 em centro de referência para tratamento das collagenoses e confirmaram diagnóstico de tuberculose em 14 doentes (3,6%)⁴.

Entre todas as collagenoses, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a que mais se encontra associada a infecções causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Yun JE, *et cols.* relataram maior taxa de incidência de tuberculose entre os doentes com lúpus, quando comparado com os doentes com collagenoses. Ocorreu também maior taxa de reincidência de tuberculose nos portadores de LES, quando comparados com os doentes com artrite reumatóide.⁽⁵⁾

A associação TB-LES é uma condição usual bem descrita, com prevalência da tuberculo-

se doença muito variada entre portadores de lúpus, nas séries estudadas.

Lai Shan Tam *et cols.* descreveram a ocorrência de 57 casos de tuberculose (10,8%) numa série de 526 doentes com lúpus, observados entre Janeiro de 1984 a Janeiro de 2001⁶.

Fading e Tan estudaram a associação TB-LES num universo de 311 doentes, no intervalo de 16 anos, sendo confirmados 16 casos de tuberculose (5%)⁷.

Balakrishnam C *et al.* analisaram retrospectivamente 146 doentes com LES, durante 5 anos, e confirmaram 17 casos de tuberculose (11,6%)⁸.

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida, cujas manifestações clínicas são, na maioria das vezes, secundárias a resposta imune anormal de autoanticorpos antinucleares que destroem as células do hospedeiro.

Uma série de condições, como as infecções virais, a exposição a luz ultravioleta, o uso de fármacos, como procainamida, hidralazina, sulfa e interferão α recombinante podem desencadear o lúpus. Mais recentemente, até o tabagismo está implicado na produção de anticorpos ADN dupla hélice e actividade de doença⁹.

O curso clínico do lúpus caracteriza-se por episódios de remissão e de recorrência da

doença e a gravidade varia de leve até formas fulminantes⁹. As condições que favorecem os portadores de LES desenvolverem tuberculose são:

- 1) O uso de corticóides e imunossupressores no tratamento do LES;
- 2) O défice imunológico do LES;
- 3) As características étnicas e sociais comuns ao LES e TB;
- 4) O papel das proteínas de choque térmico (HSP), do mimetismo molecular e dos receptores toll (TLR) na comorbidade LES-TB.

Corticosteróides e imunossupressores no tratamento do LES

Kim *et al.* sugeriram que dose acumulativa e pulsoterapia com corticosteróides seriam factores de risco para TB. Os efeitos de corticóide sobre o sistema macrófago-monocitário, como a inibição de linfocina, o bloqueio de receptores Fc, a inibição da função de receptores Fc e da quimiotaxia dos monócitos possuem um importante papel sobre a resposta imune celular¹⁰.

Os doentes portadores de colagenoses, especialmente portadores de lúpus recebendo tratamento prolongado, com doses moderadas a altas de corticóides, podem estar predispostos a TB em actividade, principalmente naqueles que se submetem a tratamento prolongado por mais de um ano, com dose variando entre 60mg a 80mg/dia de prednisona¹⁰.

Há também relatos recentes comprovando o aumento da incidência de TB nos doentes com LES tratados com inflixmab, e nos doentes com artrite reumatóide tratados com etanercept, ambos agentes inibidores de TNF-alfa (fator de necrose tumoral-alfa)^{11,12}.

Outros fármacos imunossupressores que também podem aumentar a incidência de tuberculose são: cicloserina, ciclofosfamida, ciclosporina A e interferão gama⁶.

Imunopatogenia do LES

A característica imunológica principal do LES é a produção de anticorpos autólogos contra vários órgãos do hospedeiro^{8,13,14}.

Os mecanismos implicados na produção dos autoanticorpos são: o defeito na apoptose celular e na amplificação ou a ausência do controle dos clones de linfócitos B¹⁴.

A apoptose ou morte celular é um mecanismo fisiológico fundamental para a *clearance* dos restos celulares^{8,14}. Caso as células que sofram apoptose não sejam adequadamente fagocitadas, e seus restos celulares que contém antígenos, não sejam rapidamente e correctamente destruídos, o sistema imunológico não os reconhece e passa a produzir anticorpos contra eles. Uma falha na apoptose de linfócitos B leva, consequentemente, à diminuição ou mesmo à ausência da eliminação dos linfócitos autorreativos¹⁴.

De um modo geral, alterações genéticas no LES desencadeiam a activação e a regulação das respostas inata e adaptativas do sistema imunológico, tanto quanto uma regulação defeituosa destas mesmas respostas⁹. Alguns genótipos, como CD19, lyn, Fyn e p21, estão relacionados com a proliferação dos linfócitos B e com o controlo desta proliferação pelos linfócitos T. Um desequilíbrio genético, como ocorre no lúpus, leva à ausência do controlo da produção de linfócitos B autorreativos¹⁴.

É também descrito que durante a actividade do LES ocorre possivelmente uma resposta imunológica celular anormal, referente tanto a um defeito na produção e função dos

linfócitos T como na regeneração dos seus receptores¹⁵.

Estas afirmações corroboram que no LES e nas doenças autoimunes os doentes possuem défices variáveis da imunidade humoral e celular, seja de maneira espontânea, seja diante de quadro de terapia imunossupressora^{8,14}.

Características étnicas e sociais comuns ao LES e TB

Crow referiu que nos Estados Unidos houve maior prevalência de lúpus nas populações afro-americana, hispânica e asiática, quando comparadas com a população branca. Factores socioeconómicos, como pobreza e carência na rede de saúde pública, contribuem para aumento da prevalência e gravidade da doença nessas populações. Os factores étnicos, como raça negra, situação socioeconómica precária e presença de anticorpos anti-ADN de dupla hélice, seriam preditores de altos níveis de lúpus em actividade, assim como de doença prévia⁹. Na TB, são descritas certas condições similares às que ocorrem no lúpus, como pobreza e falência socioeconómica da população. As semelhanças existentes podem gerar a hipótese da simultaneidade de ambas as doenças nestes grupos, levantando a possibilidade do emprego de imunossupressores e o défice imunológico no LES não serem os únicos factores conhecidos relacionados com a associação LES-TB.

Papel das proteínas de choque térmico, mimetismo molecular e receptores Toll na comorbidade LES-TB

Proteínas de choque térmico e mimetismo molecular

Proteínas de choque térmico (em inglês *Heat shock protein-Hsp*) são as fabricadas

praticamente por todos os organismos em resposta a estímulos. Recebem inicialmente a definição de proteínas de choque térmico ou de *stress* (Hsp) em virtude da produção e desnaturação destas diante de *stress* e calor^{16,17,18,19}. Na realidade, outros estímulos podem induzir a libertação das Hsps, sendo reconhecidos: a radiação ultravioleta, a infecção viral, as citocinas, os inibidores do metabolismo energético, as forças de cisalhamento, o *stress* oxidativo, a isquemia, os iões de metais pesados e o dano tecidual^{16,18,20,21}. As Hsps são classificadas de acordo com os seus pesos moleculares em kilodaltons (kDa)¹⁸. Dentro de uma mesma família, diferentes modos de expressão podem ser encontradas^{20,21}.

As famílias de Hsp envolvidas na comorbidade LES-TB são as Hsp 65 kDa, Hsp 70 kDa (relacionados ao BK) e a Hsp 90 kDa (associada ao LES)²¹.

De um modo geral, as funções desempenhadas pelas famílias de Hsp são: transmissão de sinais e à proliferação das células; além de papel na defesa celular, sendo reconhecidas pelas diferentes populações de linfócitos, inclusive linfócitos γ/δ e como apresentadora directa dos antígenos à superfície das células apresentadoras²¹.

Descreve-se a presença de autoanticorpos contra Hsp em várias doenças autoimunes, afectando as respostas anti-Hsp e fazendo com que a mesma mude de um mecanismo de defesa para mecanismo de auto-destruição²⁰.

A hipótese de um provável envolvimento das Hsps do bacilo de Koch (BK) na formação de autoanticorpos no LES ainda é motivo de bastante controvérsia.

Kindas-Mugge e Pockley refutaram esta ideia, mostrando que anticorpos contra fa-

mília Hsp 70 kDa ocorreram tanto no LES como em indivíduos saudáveis que tiveram em algum momento contacto com o BK^{22,23}.

Dhillon *et cols* observaram e estudaram o aumento sérico de anticorpos contra Hsp 90 kDa e Hsp 70 kDa nos portadores de LES, confirmando de certo modo a teoria de que microrganismos pudessem desenvolver doenças autoimunes^{24,25,26}.

Os microrganismos que reconhecidamente estariam envolvidos seriam: plasmódio, esquistossoma, micobactérias, pseudomonas aeruginosas, *Escherichia coli* e outros gram negativos^{20,24,25,26}.

Tasneem *et cols* mostraram o possível envolvimento da micobactéria, assim como da Hsp 70 kDa relacionada a ela no desencadeamento da autoimunidade no LES²⁷.

Em relação ao desenvolvimento do LES, a produção de autoanticorpos anti-Hsp 90 kDa pode ser induzida ou pelo aumento da expressão das proteínas de *stress* na doença, ou por fenómeno da apoptose celular, ou pela reacção cruzada com proteínas de choque térmico de microrganismos, ou ainda pela diversidade antigénica²¹.

A reacção cruzada entre proteínas de *stress* de origem exógena, como por exemplo das micobactérias e Hsps de tecidos do hospedeiro, por ocasião dos seus reconhecimentos pelos linfócitos e outras células do sistema retículo-endotelial, caracteriza o mimetismo molecular^{27,28}.

O grau de similaridade ou homogenicidade entre as Hsps do *Mycobacterium tuberculosis* e as Hsps dos mamíferos corresponde a cerca de 50%²¹. O conceito de mimetismo molecular, juntamente com o conhecimento disponível de biologia molecular sobre as proteínas de choque térmico, explicam a hi-

pótese do bacilo de Koch como factor desencadeante ou *trigger* das colagenoses e de doenças autoimunes, e, sob certo prisma, esclarece a interacção existente entre infecção e autoimunidade^{27,28}.

Receptores toll (toll like receptors)

A resposta imunológica pode ser didacticamente dividida em inata e adaptativa e a sua distinção é realizada pelos receptores para reconhecimento imunológico.

O sistema imune inato desenvolve um número limitado de receptores, Receptores de reconhecimento (PRR) com especificidade para as estruturas antigénicas microbianas, discriminando-as. Além disso, estes receptores são capazes de reconhecer o próprio sistema imunológico do hospedeiro. Os receptores *toll* são os arquétipos dos receptores de reconhecimento, sendo descritos 10 receptores *toll* na espécie humana^{29,30,31,32,33,34,35}.

Desempenham as seguintes funções: produção de citocinas, das quimiocinas; da matriz de metaloproteinases; processos de fagocitose; da polimerização da actina; da indução da apoptose, no recrutamento, na activação e na apoptose neutrofílica; no envolvimento na diversidade clonal de linfócitos B; na resposta celular; e na influência nos linfócitos *T helper*³⁶.

Os receptores *toll* reconhecem tanto os componentes microbianos extracelulares, como os intracelulares e, nesses últimos, dois grupos de proteínas (NOD1 e NOD2) são destacadas nesta função de reconhecimento, principalmente das bactérias³¹.

Após estimulação dos receptores *toll* pelos componentes microbianos, há expressão de vários genes responsáveis pela expansão clonal das células. As vias de sinalização, via dependente MyD88 e via independente

MyD88, levam à expressão destes genes responsáveis pelo controlo da resposta imune^{31,37}. As duas vias participam na transcrição do factor nuclear *kappa* B, imprescindível para a produção de citocinas e moléculas co-estimulatórias que participam na resposta imune adaptativa^{29,30,31,32,33}.

É importante recordar que os receptores *toll* TLR2 e TLR4 reconhecem predominantemente famílias de proteínas de choque térmico, HSP 60KDa e HSP 70KDa e famílias de fibronectinas³⁷. Isto denota a interacção entre os sistemas de HSP e TLR, corroborando a provável influência destes na imunopatogenia de doenças autoimunes e infecciosas.

Receptores toll e LES

Recentes estudos revelaram uma ativação inapropriada de TLR, TLR7, TLR8 e TLR9, no LES e nas outras doenças autoimunes³⁴. Papadimitraki et cols. examinaram a expressão de TLR2, TLR3, TLR4 e TLR9 nos doentes portadores de LES em actividade e observaram um aumento de linfócitos B maduros, células plasmáticas e monócitos que na sua maioria expressaram TLR9, sendo esta relacionada com a produção de anticorpos anti-ADN dupla hélice. Estes achados corroboraram a hipótese na qual a via TLR9 MyD88 foi essencial para diferenciação clonal e produção de autoanticorpos no LES³⁷. Esta sinalização aberrante dos TLR9 induziu uma resposta adaptativa autoimune incapaz de distinguir entre os próprios componentes moleculares do hospedeiro³⁸.

Receptores toll e tuberculose

Em relação à resposta micobacteriana, os receptores *toll* envolvidos no reconheci-

mento dos componentes do BK são: TLR2 e TLR4^{39,40}.

A interacção dos constituintes da micobactéria com receptores *toll* na superfície das células apresentadoras de antígenos é a principal responsável pela indução dos mediadores pró-inflamatórios pelos constituintes da bactéria. Alguns componentes do MTB reconhecidamente envolvidos como agonistas dos receptores *toll* (TLR2 e TLR4) são as lipoarabinomananas³⁹, as lipoproteínas LpqH, LprG e LprA⁴⁰ e as glicoproteínas 38KDa⁴¹, entre outras, que provavelmente no futuro terão comprovação da participação destas neste processo. São destacadas estas proteínas mais para exemplificar e facilitar a compreensão do envolvimento dos receptores *toll* em relação à tuberculose, do que para detalhá-la.

Diagnósticos e quadros clínicos associados

Séries revistas

Feng e Tam estudaram a associação TB-LES, no período de 1963 a 1979, num hospital em Singapura. De uma amostragem de 311 doentes, apenas 16 preencheram critérios para associação TB-LES. Todos apresentaram no mínimo quatro critérios baseados na Associação Americana de Reumatologia e o diagnóstico de tuberculose foi baseado na confirmação bacteriológica, por meio de cultura e histopatologia.

No momento do diagnóstico da TB, 15 doentes usavam corticóides e apenas 1 estava em remissão do lúpus. Ciclofosfamida foi feita em apenas dois doentes. Todos receberam tuberculostáticos imediatamente após confirmação do diagnóstico de tuberculose.

Sete faleceram. Foram descritos sete casos de TB pulmonar e nove das formas extrapulmonares. Nestes últimos houve predomínio da forma miliar⁷.

Yun JE, Lee SW *et cols.* reviram prontuários de 283 doentes com lúpus e 284 com artrite reumatóide na Coreia, região que apresenta alta concentração de casos de tuberculose. Observaram 15 casos de TB nos doentes com lúpus. O diagnóstico de LES foi baseado nas definições do *American College of Rheumatology*. Para diagnóstico de TB, os achados de baciloscopias e culturas positivas, radiologia sugestiva e histopatologia conclusiva foram necessários. Foi também observado que a história do passado de TB, duração prolongada do lúpus (a 12 meses) e doses altas diárias de prednisona (maior do que 30mg/dia) estavam associados a maior ocorrência de TB nos portadores de LES. Foram descritos três casos da forma miliar, sete casos da forma pulmonar da tuberculosa e cinco de outras formas⁵.

Balakrishnam analisou, retrospectivamente, 146 doentes portadores de LES por um período de cinco anos na Índia. Foram identificados dezessete casos de tuberculose nestes doentes. Os casos de LES foram sugeridos, segundo as normas estabelecidas pela Associação Americana de Reumatologia, e em doze doentes houve mais de cinco critérios para o diagnóstico. Em relação à tuberculose, as baciloscopias, culturas positivas dos espécimes, com análise histopatológica confirmando seu diagnóstico. Houve prevalência do quadro miliar e a maioria dos doentes respondeu, satisfatoriamente, ao tratamento, sendo que apenas um faleceu devido ao quadro de LES e TB disseminada⁸.

Tam e Li acompanharam 526 doentes com LES em Hong Kong no período de 1984 a 2001 e, destes 526, apenas 57 tiveram tuberculose. Todos tiveram o diagnóstico de LES segundo consenso da Associação Americana de Reumatologia. O diagnóstico da infecção tuberculosa foi confirmada pelas culturas e baciloscopias positivas do material clínico e achado de granuloma caseoso no espécime cirúrgico.

Cinquenta doentes recebiam terapia com corticosteróides no momento do diagnóstico de tuberculose. A duração média da terapia foi de 22 meses. Dezassete doentes receberam outras terapias imunossupressoras, com azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina A no momento do diagnóstico da infecção pelo MTB. A taxa de incidência de TB na população chinesa com lúpus foi 15 vezes maior do que na população em geral. Comparadas as demais séries, onde a tuberculose é uma doença endêmica, a prevalência nos doentes chineses portadores de LES foi similar. Predominaram as formas extrapulmonares, principalmente a TB miliar e pleural⁶.

Victorio-Navarra *et cols.* estudaram os registros médicos de 54 doentes com LES associado a TB, nas Filipinas. Para diagnóstico de lúpus, foi considerado o exposto pelo *American College of Rheumatology* e, em relação à TB, os resultados positivos para baciloscopias e culturas associado a imageologia sugestiva. Houve nesta série prevalência da tuberculose pulmonar e, entre as apresentações extrapulmonares da tuberculose, verificou-se um número maior de casos da forma miliar. Dos dez casos de TB miliar, oito morreram de insuficiência respiratória aguda e seis destes oito óbitos tinham também envolvimento extrapulmonar. Os auto-

res reafirmaram o papel da tuberculose doença na morbimortalidade do lúpus eritematoso, principalmente em locais endêmicos para tuberculose⁴⁷.

Hernández-Cruz *et cols.* estudaram as características de doentes com doenças reumáticas sistêmicas e tuberculose no período entre 1987 a 1994 no México. Havia treze doentes com lúpus, sete com artrite reumatóide e cinco com polimiosite e dermatomiosite e cinco com outras doenças. Os critérios do *American College of Rheumatology* definiram os diagnósticos para lúpus e artrite reumatóide. Os critérios para dermatopolimiosite e as outras colagenoses foram sugeridos por outras séries. A doença reumática sistêmica foi conceituada como a presença de manifestações clínicas observadas em duas ou mais situações consecutivas pelo reumatologista. Já a tuberculose foi diagnosticada na presença de manifestações clínicas, como febre, perda de peso, tosse e expectoração, aumento dos linfonodos e dispneia, telerradiografia do tórax anormal, prova tuberculínica forte reactiva, com área de induração maior do que 10mm, com baciloscopias e culturas positivas para MTB e presença de granuloma com necrose de caseificação em material de biópsia. A TB urinária foi diagnosticada a partir da cultura positiva da urina.

Em relação ao tratamento, vinte e quatro doentes usaram corticóides, imunossuppressores e outros fármacos, antes do diagnóstico da tuberculose. O tempo médio de prednisona variou entre 1 mês e 240 meses, em qualquer momento, anterior ao surgimento da tuberculose. Dos 30 casos, dez doentes tiveram TB pulmonar e vinte apresentaram formas extrapulmonares. Seis com TB miliar tinham lúpus. Nestes, a taxa de mortali-

dade foi alta, e o que havia de comum nestes quadros foi o atraso para estabelecer o diagnóstico da infecção tuberculosa, doença reumática agressiva, inclusive com comprometimento renal e uso de altas doses de corticosteróides. Os dados deste trabalho mostraram que a tuberculose nos doentes com doenças reumáticas sistêmicas apresentou um padrão específico com alta proporção de casos extrapulmonares, contribuindo para dificuldade diagnóstica e de tratamento desta doença nestes casos⁴⁴.

Análise das séries revistas

O diagnóstico do LES nas séries foi baseado nos critérios desenvolvidos pelo *American College of Rheumatology* em 1982 e atualizado em 1997 (Quadro I), sendo considerados pelo menos quatro destes critérios para diagnóstico. Numa das séries, Hernández-Cruz *et cols* estudaram além do lúpus outras doenças reumáticas associadas a tuberculose; portanto, para este trabalho foram citados os critérios de Bhan e Peters, critérios de Alarcón-Segovia, entre outros⁴⁴.

Na prática diária, mais da metade dos casos de LES não encontraram os quatro critérios no momento do diagnóstico, embora todos os doentes pudessem ter estes em alguma época da vida durante o curso da doença⁹.

Os quadros clínicos mais frequentes registados dos doentes com lúpus, durante associação com TB, foram: a artrite, o *rash* cutâneo, a hematuria, a síndrome nefrótica e o aumento sérico de ureia e creatinina^{7,9,45}.

Lai-Shan Tan *et cols.* identificaram nos pacientes com lúpus algumas situações clínicas de risco potencial para desenvolver infecções tuberculosa, destacando-se: síndrome organocerebral, vasculites, pro-

Quadro I – Os critérios de 1982 para classificação do lúpus sistêmico eritematoso, actualizada em 1997

1. <i>Rash</i> malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares
2. <i>Rash</i> discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queráticas aderidas e tampões foliculares que evolui com cicatriz atrófica e discromia
3. Fotossensibilidade	Exposição a luz UV causa <i>rash</i>
4. Úlceras orais	Inclui úlceras orais e nasofaríngeas, usualmente indolores e observadas pelo médico
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, edema, ou derrame
6. Serosite	Pleurite ou pericardite documentada pelo ECG ou atrito ou evidência de derrame pericárdico
7. Disfunção renal	Proteinúria > 0.5 g/d ou > 3+, ou cilindros celulares
8. Disfunção neurológica	Convulsões sem outras causas ou psicose sem outra causa.
9. Disfunção hematológica	Anemia hemolítica ou leucopenia (< 4000/ μ L) ou linfopenia (< 1500/ μ L) ou trombocitopenia (< 100,000/ μ L) na ausência de fármacos causadores
10. Disfunção imunológica	Anti-dsADN, anti-Sm, e/ ou antifosfolipídeos
11. Anticorpos antinucleares	Uma titulação anormal de ANA pelos métodos de imunofluorescência ou um equivalente em qualquer época na ausência de drogas conhecidas que induzem ANAS

Se quatro destes critérios estiverem presentes em qualquer momento, durante o curso da doença, um diagnóstico de lúpus sistêmico pode ser feito com 98% de especificidade e 97% sensibilidade.

Fonte: Critérios publicados por EM Tan *et al.*, *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; atualizado por MC Hochberg, *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.

teinúria superior a 1g por dia e função renal diminuída⁶.

Ainda associada à doença reumatológica avançada, foi considerada a terapia imunossupressora em altas doses em doentes idosos⁴⁴.

O diagnóstico de TB foi realizado a partir da confirmação pela baciloscopia e ou cultura positivas para *Mycobacterium tuberculosis* e histopatologia do material sugestiva para infecção. O teste tuberculínico foi útil para diagnosticar formas extrapulmonares. O espectro clínico da tuberculose revelou a prevalência dos sintomas constitucionais como: a febre indeterminada que foi o sinal mais comumente encontrado^{6,7,45}, seguida de perda de peso, a anorexia, a linfonodomegalia, a sudorese vespertina e nocturna. Isto serviu inclusive como um desafio diagnóstico de infecção associada a colagenose, uma vez que os sintomas constitucionais no

LES simularam um quadro infeccioso inespecífico^{6,10}.

Na maioria das séries revistas, os estudos foram realizados em locais endémicos para tuberculose, como Singapura, Coreia, Hong Kong, Filipinas e México, todos com alta incidência, tanto de infecção como de doença provocada pelo bacilo de Koch.

A tuberculose nos doentes portadores de colagenoses, especialmente no LES, nestas séries, revelou um padrão peculiar, havendo predominância das formas extrapulmonares^{5,6,7,8,10,44,45,46,47,48,49}. Os principais quadros da tuberculose extrapulmonar observados nas séries foram: a miliar, como a mais prevalente e com alta taxa de mortalidade, seguida pelo derrame pleural, pelo abscesso de partes moles e artrite, o acometimento linfonodal e genitourinário (Quadro II). As outras manifestações menos frequentes observadas em algumas séries foram: a TB de

Quadro II – Tuberculose, apresentações

	Séries estudadas/revistas-número de casos					
	Feng Tan ⁽⁷⁾	Yun J E ⁽⁵⁾	Balakrishnan ⁽⁸⁾	Lai Shan ⁽⁶⁾	Victorio ⁽⁴⁸⁾	Hernández ⁽⁴⁵⁾
Abs p mole				9	4	
Derrame pleural	1	1	2	10		
Genital				8	2	1
Linfonodo	1			5	2	3
Meningite				5	1	
Miliar	5	3	5	13	10	7
Osteoarticular	1	1			12	3
Peritoneal				2	2	1
Renal		1				4
PULMONARES	7	7	7	19	32	10
Outros	1	1		2	8	1

Osteoarticular (artrite, óssea, quadril); Outros (abdominal, abscesso cerebral, cutânea, gastrointestinal, hepatobiliar, laringe e tuberculose cerebral); abs p mole = abscesso de partes moles; d.pleural = derrame pleural

laringe, a peritoneal, a hepatobiliar, a meningite e o tuberculoma.

Foram descritos com menor frequência casos de TB pulmonar associado principalmente LES, além de outras colagenoses. Os sintomas respiratórios encontrados foram tosse, dispneia e mais raramente hemoptóicos^{6,10}. Estes casos estiveram relacionados com infiltrados pulmonares bilaterais e extensos^{4,47,48,49,50,51}. Foi rara a presença de lesões cavitárias⁵¹.

Terao e Hagiwara relacionaram aumento do CH50 sérico e do VHS como indicadores valiosos para diagnóstico de TB pulmonar. Linfopenia foi descrita nos doentes portadores de LES-TB, podendo estar ligada ao uso de corticóides³.

Tratamento da associação LES-TB

No tratamento do LES, os medicamentos convencionais usados são corticóides, agentes antimalários (hidroxiclorocina), agentes

imunossupressores, como ciclofosfamida, azatioprina e metotrexate⁹. Novas terapias usadas são o anticorpo monoclonal específico para linfócitos B, o anticorpo monoclonal contra moléculas BLys, os inibidores de citocinas como inibidor de interleucina 6, e os agentes anti-FNT (inflixmab) têm sido usados com bons resultados⁹.

Praticamente, não há muito avanço em relação a terapia antituberculosa. O esquema de tuberculostáticos recomendado é feito com rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante seis meses. As indicações para o uso de etambutol ficam restritas: para as situações de abandono prévio de tratamento e recidiva da doença, após alta cura^{53,54}.

Conclusão

A associação LES-TB deve ser cogitada em doentes com LES diagnosticado e em atividade, cujo tratamento não responde a tera-

pêutica com corticóides e imunossupressores. É sugerida uma investigação de tuberculose, visto que a micobactéria pode influenciar a morbidade e mortalidade no lúpus, especialmente nas áreas endêmicas para tuberculose. Teorias como proteínas de choque térmico e receptores *toll* podem não somente auxiliar no esclarecimento da comorbidade LES-TB, como marcadores diagnósticos para doença, mas também favorecer futuras pesquisas terapêuticas neste campo.

Agradecimentos

À Senhora Marlene B. Pereira, pela gentil revisão do texto.

À Dra. Rosângela Ribeiro Machado Pereira, médica radiologista do Hosp. Estadual Carlos Chagas, pelo auxílio na elaboração do texto.

Ao amigo Dr. Salomão Assis Gerech, médico pneumologista do Hospital Cardoso Fontes, pela leitura criteriosa do artigo.

Ao Dr. José Carlos de Barros Cachapuz, médico pneumologista do Hosp. Cardoso Fontes e *expert* em medicina ortomolecular, que muito inspirou para escrever este trabalho.

Bibliografia

- Loeser R F. Connective tissue structure and function. Cecil Medicine 2008; 1975-81.
- Ferreira D, Neves S, Lira A, Bastos I, Almeida J. Manifestações pulmonares de patologias auto-imunes. Rev Port Pneumol 2007; XIII(1):83-100.
- Terao I, Hagiwara T, Lijima S, Hayama T, Horie T. Analysis of factors for the development of pulmonary tuberculosis in persons with collagenosis. Kekkaku- Tuberculosis 1994; 69 (2):65-9 (abstracts).
- Rovensky J, Kovalancik M, Kristufek P, Lukac J, Kopecky S, Zitnan D, Malis F. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Zeitschrift fur Rheumatologie 1996; 55(3):180-7.
- Yun J E, Lee S W, Kim T H, Jun J B, Jung S, Bae S C, Kim T Y, Yoo D H. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. Clinical and experimental rheumatology 2002; 20(2):127-32.
- Tam L S, Li E K, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. Scand J Rheumatol 2002; 31:296-300.
- Feng P H, Tan T H. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases 1982; 41:11-14.
- Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Joshi V R. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of the Association of Physicians of India 1998; 46(8): 682-3.
- Crow M K. Systemic Lupus Erythematosus. Cecil Medicine 2008; 2022-31.
- Kim H A, Yoo C D, Baek H J, Lee E B, Ahn C, Han J S, Kim S, Lee J S, Choe K W, Song YW. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. Clinical and Experimental Rheumatology 1998; 16:9-13.
- Keane J, Gershon S, Wise R P, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwertman W D et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-104.
- Mayordomo L, Marengo J L, Gomez-Mateos J, Rejon E. Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. Scand J Rheumatol 2002; 31: 44-5.
- Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24: 423-56.
- Haddad E. Lupus érythémateux disséminé: nouvelle approches physiopathologiques, nouveaux traitements? Archives de pédiatrie 2004; 11: 512-14.
- Kammer G M. Impaired T cell capping and receptor regeneration in active systemic lupus erythematosus. Evidence for a disorder intrinsic to the T lymphocyte. J Clin Invest 1983; 72: 1686-97.
- Donati Y, Sloman D, Polla B. Oxidative injury and heat shock response. Biochem. Pharmacol 1990; 40: 2571-77.
- Shoenfeld Y, Isemberg D A. Mycobacteria and autoimmunity. Immunol. Today 1989; 9:178-81.

18. Lindquist S, Craig E A. The heat shock proteins. *Ann Genet* 1988; 22:631-77.
19. Karopoulos C, Rowey M J, Handley C J, Strugnell R A. Antibody reactivity to Mycobacterial 65 kDa heat shock protein: relevance to autoimmunity. *J Autoimmun* 1995; 8:235-48.
20. Tischler M, Scohnfeld Y. Tuberculose et auto-immunité: où sommes-nous? *Annales de L'Institut Pasteur* 1996; 7(2):133-36.
21. Granel B, Swiader L, Serratrice J, Disdier P, Weiller P. J. Les heat shock proteins ou les< protéines de stress> *Rev Méd Interne* 2000; 21:421-27.
22. Kindas-Mugge I, Steiner G, Smolen J.S. Similar frequency of autoantibodies against 70 kDa class heat shock proteins in healthy subjects and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 46-50.
23. Pockley A G, Shephard J, Corton J M. Detection of heat shock protein 70 (Hsp-70) and anti Hsp 70 antibodies in the serum of normal individual. *Immunol Invest* 1988; 27: 367-77.
24. Dhillon VB, McCallum S, Norton PM, Twomey BM, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Isenberg DA, Latchman D S. Differential heat shock protein over expression and its clinical relevance in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 436-40.
25. Dhillon V B, McCallun S, Latchman D S, Isenberg D A. Elevation of the 90 kDa heat shock protein in specific subsets of systemic lupus erythematosus. *Quart J Méd* 1994; 87:215-22.
26. Dhillon VB, Latchman DS, Isenberg DA. The expression of heat shock proteins in systemic lupus erythematosus. In Zouali, M (Ed.). *Fundamental and Experimental Aspects of Autoimmunity* 1994; 99-129.
27. Tasneem S, Islam N, Ali R. Crossreactivity of SLE Autoantibodies with 70 kDa Heat Shock Proteins of Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Immunol* 2001; 45(12):841-46.
28. Simcock DE, Mukherjee D, Gendi NST. Poncet's disease a novel cause of non compliance with anti-tuberculous drugs-case report. *Respiratory Medicine* 2004; 98:795-97.
29. Goronzy J J, Weyand C M. The Innate and Adaptive Immune System. *Cecil Medicine* 2008; 249-59.
30. Firestein G S. Mechanisms of Inflammation and Tissue Repair. *Cecil Medicine* 2008; 271-77.
31. Medzhitov R, Janeway C A Jr. Advances in Immunology: Innate Immunity. *NEJM* 2000; 343(5):338-44.
32. Medzhitov R, Janeway C A Jr. Innate Immunity: impact on adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:4-9.
33. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology* 2005; 17(1):1-14.
34. Krieg A, Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8 and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunological Reviews* 2007; 220(1):251-69.
35. Hopkins PA, Sriskandan S. Mammalian Toll-like receptors: to immunity and beyond. *Clinical and Experimental Immunology* 2005; 140:395-407.
36. Parker LC, Whyte MKB, et cols. The expression and roles of Toll-like receptors in the biology of the human neutrophil. *Journal of Leukocyte Biology* 2005; 77:886-92.
37. Papadimitraki E D, Choulaki C et cols. Expansion of Toll like Receptor 9 –Expressing B Cells in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(11):3601-11.
38. Means T K, Latz E et cols. Human lupus antibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Investigation* 2005; 115: 407-17.
39. Kumar P S, Sanchita B, et cols. Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannam- mediated IRAK-M induction negatively regulates Toll-like receptor dependent interleukin-12 p40 production in macrophages. *Journal of Biology Chemistry* 2005; 280 (52):42 794-42 800.
40. Pecora ND, Gehring AJ et cols. Mycobacterium tuberculosis LprA is a lipoprotein agonist of TLR2 that regulates innate immunity and APC function. *Journal of Immunology* 2006; 177 (1): 422-9.
41. Jung S-B, Yang C-S et cols. The mycobacterial 38-kilodalton glycoprotein antigen activates the mitogen-activated protein kinase pathway and release of proinflammatory cytokines through Toll-like receptors 2 and 4 in human monocytes. *Infection and Immunity* 2006; 74(5):2686-96.
42. Tjarnlund A, Guirado E, et cols. Determinant role of Toll-like receptor signalling in acute mycobacterial infection in the respiratory tract. *Microbes and infection. Institut Pasteur* 2006; 8(7):1790-1800.
43. Means T K, Luster A D. Toll-Like Receptor Activation in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Source Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1062:242-251.

44. Hernández- Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León Rosales S, Ponce-de-León Garduño A, Díaz-Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis infection with systemic rheumatic diseases. A case-series. Clinical and Experimental Rheumatology 1999; 17:289-96.
45. Yin M M, Yi L, Mao C T, Sing W W, Sing L C. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. Journal of Rheumatology 2005; 32 (4):609-15.
46. Nursen D, Yavuz P, Birkan S, Canan Y, Selim E, Murat D. Localization of extrapulmonary tuberculosis in the synovial membrane, skin and meninges in a patient with systemic lupus erythematosus and IgG deficiency. Rheumatology International 2002; 22 (1): 41-4.
47. Victorio-Navarra S T, Dy E E, Arroyo C G, Torralba T P. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1996;26 (3):628-34.
48. Subcommittee for Scleroderma Criteria of ARA Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.
49. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. New England Journal of Medicine 1975; 292: 44-7 e 403-7.
50. Alarcón- Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Mixed Connective Tissue Disease. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1987:33-40.
51. Kim H Y, Im J G, Goo J M, Lee J K, Song J W, Kim S K. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. American Journal of Roentgenology 1999; 173(6):1639-42.
52. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da Tuberculose-Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Quinta ed. 2002.
53. Kritisk AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: Do ambulatório à enfermaria. Terceira ed. 2005: 107-143.